

PCT

世界知的所有権機関  
国際事務局

## 特許協力条約に基づいて公開された国際出願



(51) 国際特許分類7 A61K 47/10, 47/30, 47/44, 9/14, 31/7048, 31/554, 31/5415, 31/704, 31/52, 31/522, 31/4402, 31/426, 31/5383, 31/4365	A1	(11) 国際公開番号 <b>WO00/54811</b>  (43) 国際公開日 2000年9月21日(21.09.00)
(21) 国際出願番号 PCT/JP00/01606  (22) 国際出願日 2000年3月16日(16.03.00)  (30) 優先権データ 特願平11/72145 1999年3月17日(17.03.99) JP  (71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 第一製薬株式会社 (DAIICHI PHARMACEUTICAL CO., LTD.)[JP/JP] 〒103-8234 東京都中央区日本橋3丁目14番10号 Tokyo, (JP)  (72) 発明者 ; および (75) 発明者／出願人 (米国についてのみ) 中上博秋(NAKAGAMI, Hiroaki)[JP/JP] 鈴木達也(SUZUKI, Tatsuya)[JP/JP] 小林英夫(KOBAYASHI, Hideo)[JP/JP] 黒沢 晃(KUROSAWA, Akira)[JP/JP] 〒134-8630 東京都江戸川区北葛西1丁目16-13 第一製薬株式会社 東京研究開発センター内 Tokyo, (JP)  (74) 代理人 有賀三幸, 外(ARUGA, Mitsuyuki et al.) 〒103-0013 東京都中央区日本橋人形町1丁目3番6号 共同ビル Tokyo, (JP)	(81) 指定国 AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, 欧州特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), ARIPO特許 (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), ヨーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM)  添付公開書類 国際調査報告書	

## (54)Title: MEDICINAL COMPOSITIONS

## (54)発明の名称 医薬組成物

## (57) Abstract

Granular medicinal compositions containing a drug having an offensive taste, a waxy substance and a sugar alcohol; a process for producing the same and oral medicinal preparations containing these compositions. Because of having an excellent effect of masking the offensive taste of the drug and a good feel in using, these preparations can be easily taken by aged persons, children and patients with difficulty in swallowing. These preparations are suitable for tube administration too.

(57)要約

本発明は、不快味を呈する薬物、ワックス状物質および糖アルコールを含有する粒状医薬組成物、その製造法およびこの粒状組成物を配合した経口用医薬製剤に関する。この製剤は、薬物のもつ不快味のマスキング性に優れ、服用感が良好であって、高齢者、小児、嚥下困難な患者にとっても容易に服用できる。さらには経管投与にも適する。

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード(参考情報)

AE アラブ首長国連邦	DM ドミニカ	KZ カザフスタン	RU ロシア
AG アンティグア・バーブーダ	DZ アルジェリア	LC セントルシア	SD スーダン
AL アルバニア	EE エストニア	LI リヒテンシュタイン	SE スウェーデン
AM アルメニア	ES スペイン	LK スリ・ランカ	SG シンガポール
AT オーストリア	FI フィンランド	LR リベリア	SI スロヴェニア
AU オーストラリア	FR フランス	LS レソト	SK スロヴァキア
AZ アゼルバイジャン	GA ガボン	LT リトアニア	SL シエラ・レオネ
BA ボスニア・ヘルツェゴビナ	GB 英国	LU ルクセンブルグ	SN セネガル
BB バルバドス	GD グレナダ	LV ラトヴィア	SZ スウェーデン
BE ベルギー	GE グルジア	MA モロッコ	TD チャード
BF ブルキナ・ファソ	GH ガーナ	MC モナコ	TG トーゴ
BG ブルガリア	GM ガンビア	MD モルドヴァ	TJ タジキスタン
BJ ベナン	GN ギニア	MG マダガスカル	TM トルクmenistan
BR ブラジル	GR ギリシャ	MK マケドニア旧ユーゴスラヴィア	TR トルコ
BY ベラルーシ	GW ギニア・ビサオ	共和国	TT トリニダッド・トバゴ
CA カナダ	HR クロアチア	ML マリ	TZ タンザニア
CF 中央アフリカ	HU ハンガリー	MN モンゴル	UA ウクライナ
CG コンゴ	ID インドネシア	MR モーリタニア	UG ウガンダ
CH スイス	IE アイルランド	MW モラウイ	US 米国
CI コートジボアール	IL イスラエル	MX メキシコ	UZ ウズベキスタン
CM カメルーン	IN インド	MZ モザンビーク	VN ベトナム
CN 中国	IS アイスランド	NE ニジエール	YU ユーロースラヴィア
CR コスタ・リカ	IT イタリア	NL オランダ	ZA 南アフリカ共和国
CU キューバ	JP 日本	NO ノールウェー	ZW ジンバブエ
CY キプロス	KE ケニア	NZ ニュージーランド	
CZ チェコ	KG キルギスタン	PL ポーランド	
DE ドイツ	KP 北朝鮮	PT ポルトガル	
DK デンマーク	KR 韓国	RO ルーマニア	

## 明細書

## 医薬組成物

## 技術分野

本発明は薬物のもつ不快味をマスキングし、かつ服用感の良好な粒状医薬組成物およびこれを用いた製剤に関する。

## 背景技術

経口投与する製剤が不快味を有する場合、服用者のコンプライアンスの低下を来たし、期待した治療効果が得られないことが多い。

細粒剤に関する不快味のマスキング法としては、水不溶性高分子を用いたスプレーローティング法、マイクロカプセル化または甘味剤の添加による方法等が知られている。水不溶性高分子を用いたスプレーローティング法については、例えば特開昭62-30709号公報に、薬物を含む核をエチルセルロースで被覆する持続性製剤が開示されており、エチルセルロース膜の厚みを変えることで薬物の放出速度を調節できると記載されている。しかしこれは持続性製剤の技術であり、不快味のマスキング性を兼ね備えた速放性製剤に用いられる技術ではない。また水不溶性高分子を用いて被膜を施したものは、口に含んだ際に異物感があつたり、入れ歯に挟まったときに痛いなど服用性に問題がある。一方、マイクロカプセル化による方法は、有機溶媒を使用することなどにより製法が複雑なことに加え収率が低く製造コストが高いという欠点を有する。また甘味剤の添加による方法は、不快味が強い薬物に対してはマスキング効果が十分でない。

また、特開平7-242568号公報には、融点45~90℃の疎水性物質および界面活性剤を加温溶解し、不快な風味を呈する薬物および導水剤を溶解または懸濁後、該液を噴霧造粒して得られる粒状製剤が開示されている。界面活性剤

および導水剤を添加する目的は、薬物の溶出性を速やかにするためであり、組成物中にそれぞれ5～35%含有されている。しかしながら、安全性の観点から、界面活性剤の使用量は少ない方が好ましい。さらに噴霧造粒後の製剤加工を考慮すると、噴霧造粒物中の添加剤使用量は少ない方が、噴霧造粒後の製剤加工において他の添加剤を多く使用出来たため望ましく、したがって、界面活性剤および導水剤は出来る限り使用しない方が有利である。特開平7-267850号公報には、1種または数種の不快味を有する薬物、1種または数種の水溶性高分子および1種または数種のワックス状物質を混合し、加熱し、融解したワックス状物質を薬物と水溶性高分子と共に造粒することによって得られる医薬組成物が開示されている。水溶性高分子を添加する目的は、上記と同様に薬物の溶出性を速やかにするためであり、この組成物中に5～60%を配合している。しかしながら、水溶性高分子は、上記と同様の理由から使用しないか、あるいは出来るだけ少ない方が好ましい。

また、固体の粒状物、特に散剤の満たすべき品質として、上述した不快味マスキング性の他に良好な経管投与適性が挙げられる。経管投与とは、主に製剤を嚥下できない服用者に対して実施される投与方法で、散剤を水に分散させた後シリンジに移し、これを服用者の鼻や腹部から消化管内に挿入されたチューブに注入して投与する方法である。投与は分散液を用時調製することが多いため、散剤には短時間で均一に分散し、かつシリンジおよびチューブ内で詰まらないことが要求される。しかしながら、メタクリル酸コポリマー等のpH依存性高分子でコーティングした散剤は、精製水やブドウ糖等の非電解質液中で凝集し、シリンジやチューブ内での詰まりを生じるため経管投与に適さない。また、乳糖等の糖類を賦形剤として使用した散剤もシリンジやチューブ内での詰まりを生じるため経管投与には適さない。

したがって本発明の目的は、薬物のもつ不快味のマスキング性に優れ、服用感が良好で、経管投与も可能な粒状医薬組成物およびこれを用いた製剤を提供する

ことにある。

## 発明の開示

そこで本発明者らは、不快味を呈する薬物を配合した粒状物を製造し、その性能について種々検討してきたところ、不快味を呈する薬物とワックス状物質に加えて糖アルコールを配合すれば、全く意外にも不快味のマスキング効果に優れ、服用感が良好な医薬製剤が得られることを見出し、本発明を完成した。また、この医薬製剤は経管投与も可能であることも見出した。

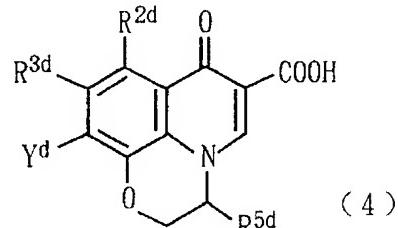
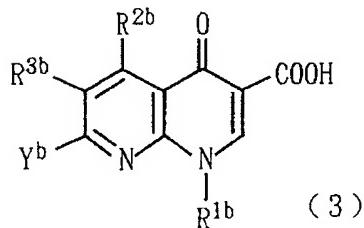
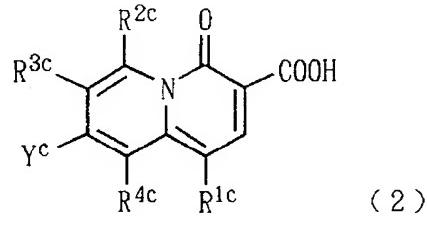
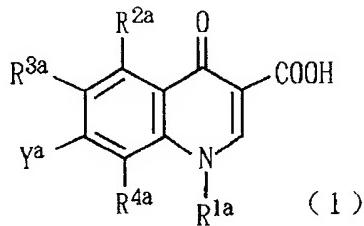
すなわち、本発明は、不快味を呈する薬物、ワックス状物質および糖アルコールを含有する粒状医薬組成物、その製造法、およびこの粒状医薬組成物を含有する経口用医薬製剤を提供するものである。

## 発明を実施するための最良の形態

本発明において、不快味とは、服用者が薬物を口中に含んだとき感じる苦味、渋味、辛味、刺激、さらにはにおいも包含する。

本発明において不快味を呈する薬物としては、上記不快味を呈し、医薬として用いられる薬物であれば特に制限されるものではない。例えば塩酸セトラキサト、エカパピド、ネフィラセタム、塩酸タランピシリン、塩酸インデノロール、塩酸ヒドララジン、塩酸クロルプロマジン、塩酸チアラミド、塩化ベルベリン、ジキトキシン、スルピリン、塩酸アゼラスチン、塩酸エチレフリン、塩酸ジルチアゼム、塩酸プロプラノロール、クロラムフェニコール、アミノフィリン、エリスロマイシン、クラリスロマイシン、フェノバルビタール、パントテン酸カルシウム、塩酸インデロキサジン、塩酸アミノグアニジン、塩酸ビフェメラン、 $7\beta$ -[2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-(Z)-ハイドロキシイミノアセトアミド]-3-N, N-ジメチルカルバモイルオキシメチル-3-セフェム-カルボン酸 1-(イソプロポキシカルボニルオキシ)エチルエステル

塩酸塩、(E) - 3 - (2 - メトキシ - 3, 6 - ジメチル - 1, 4 - ベンゾキノン - 5 - イル) - 2 - [5 - (3 - ピリジル) ペンチル] - 2 - プロパン酸、アミノフィリン、テオフィリン、ジフェンヒドラミン、メトクロプラミド、フェニルブタゾン、フェノバルビタール、アンピシリン、シメチジン、ファモチジン、ニザチジン、アセトアミノフェン、エピリゾール、ピラジナミド、カフェイン、エチオナミド、カルベジロール、塩酸ラニチジン、塩酸ロキサジンアセタート、塩酸イミプラミン、塩酸エフェドリン、塩酸ジフェンヒドラミン、塩酸ドネペジル、塩酸テトラサイクリン、塩酸ドキシサイクリン、塩酸ナファゾリン、塩酸ノスカピン、塩酸パパベリン、臭化水素酸デキストロメトルファン、臭化チメピジウム、マレイン酸クロルフェニラミン、酒石酸アリメマジン、塩酸ピルジカイニド、N - メチルスコポラミンメチル硫酸塩、マレイン酸シネパジド、塩酸アルギニン、塩酸ヒスチジン、塩酸リジン、酢酸リジン、エンゴサク、オウバク、オウレン、ホミカ、マオウ、トコン、ロートコン、ベラドンナ、クジン等の生薬あるいはこれら生薬の抽出物、次の一般式 (1) ~ (4)



(式中、R<sup>1a</sup>、R<sup>1b</sup>およびR<sup>1c</sup>はそれぞれ独立して、置換基を有することもあるC<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>の直鎖状もしくは分枝状のアルキル基、置換基を有することもあるC<sub>3</sub> - C<sub>6</sub>の環状アルキル基、置換基を有することもあるアリール基または置換基を

有することもあるヘテロアリール基を意味する。

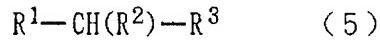
$R^{2a}$ 、 $R^{2b}$ 、 $R^{2c}$  および  $R^{2d}$  はそれぞれ独立して、水素原子、置換基を有することもある  $C_1-C_6$  の直鎖状もしくは分枝状のアルキル基またはアミノ基を意味する。

$R^{3a}$ 、 $R^{3b}$ 、 $R^{3c}$  および  $R^{3d}$  はそれぞれ独立して、水素原子またはハロゲン原子を意味する。

$R^{4a}$  または  $R^{4c}$  は、水素原子、ハロゲン原子、置換基を有することもある  $C_1-C_6$  の直鎖状もしくは分枝状のアルキル基または置換基を有することもある  $C_1-C_6$  の直鎖状もしくは分枝状のアルコキシル基を意味する。

$R^{5d}$  は、水素原子または置換基を有することもある  $C_1-C_6$  の直鎖状もしくは分枝状のアルキル基を意味する。

$Y^a$ 、 $Y^b$ 、 $Y^c$  および  $Y^d$  はそれぞれ独立して含窒素基を意味する。) で表されるピリドンカルボン酸化合物またはその塩、および次の一般式 (5)



[式中、 $R^1$  は、 $C_1-C_4$  アルキル基、ハロゲン原子、フルオロ置換- $C_1-C_4$  アルキル基、 $C_1-C_4$  アルコキシル基、フルオロ置換- $C_1-C_4$  アルコキシル基、シアノ基およびニトロ基からなる群より選ばれる置換基を 1 ~ 3 個有していてもよいフェニル基を示し、

$R^2$  は、水素原子、カルボキシ基、 $C_1-C_6$  アルコキシカルボニル基、またはハロゲン原子、水酸基、 $C_1-C_6$  アルコキシル基若しくはシアノ基で置換されることもある  $C_1-C_7$  脂肪族アシル基を示し、

$R^3$  は、水酸基、 $C_1-C_4$  アルコキシル基、 $C_1-C_4$  アルコキシル基若しくは  $C_1-C_6$  アルカノイルオキシ基で置換された  $C_1-C_4$  アルコキシル基、 $C_7-C_{14}$  アラルキルオキシ基、 $C_1-C_{18}$  アルカノイルオキシ基、 $C_3-C_7$  シクロアルキルカル

ボニルオキシ基、 $C_6-C_{10}$ アリールカルボニルオキシ基、 $C_1-C_4$ アルコキシカルボニルオキシ基若しくは $C_7-C_{14}$ アラルキルオキシカルボニルオキシ基で置換されることもある4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ [3, 2-c] ピリジン-5-イル基を示す。]

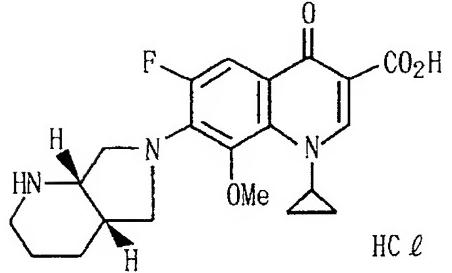
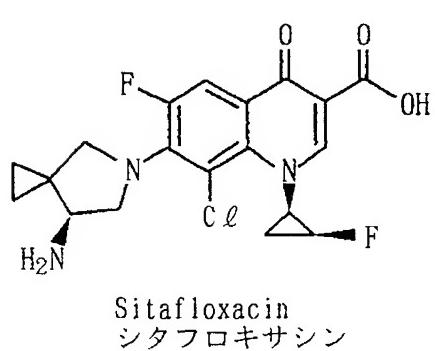
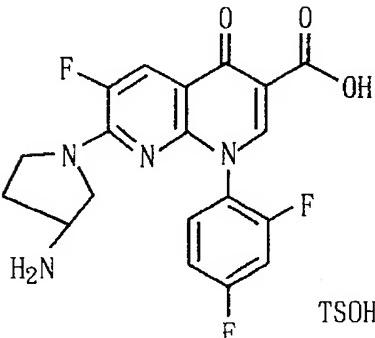
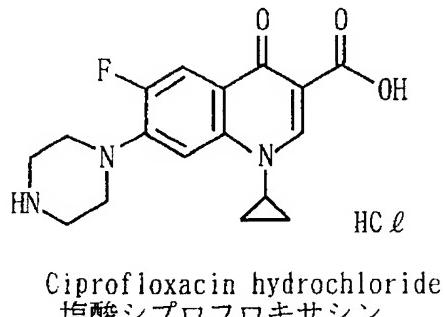
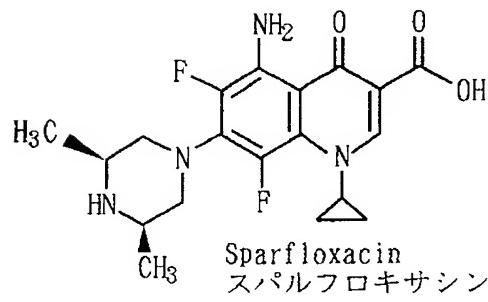
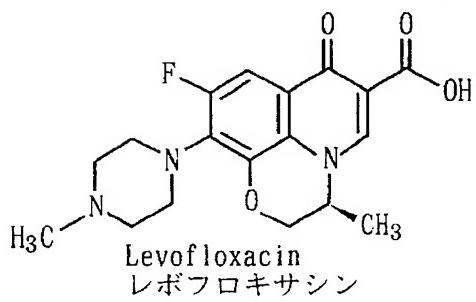
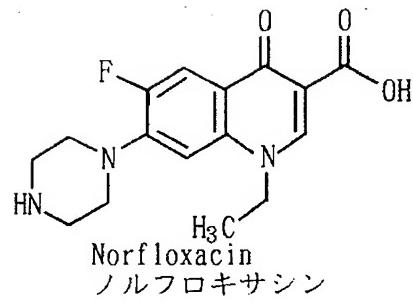
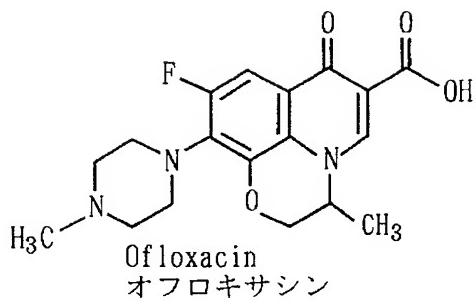
で表される4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ [3, 2-c] ピリジン類またはその塩から選ばれる薬物を挙げることができる。

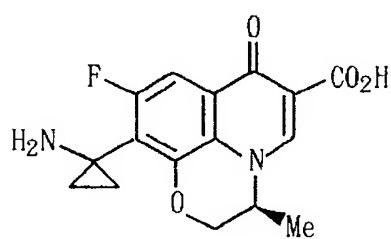
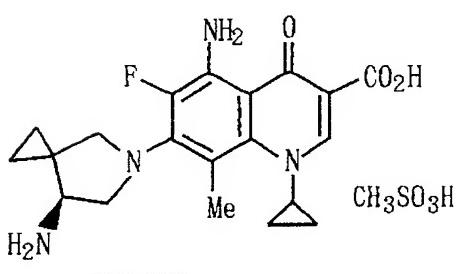
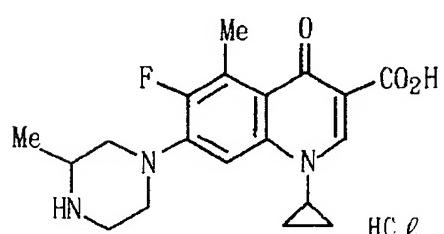
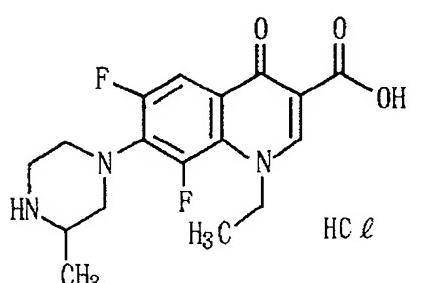
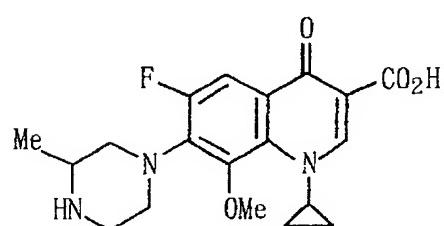
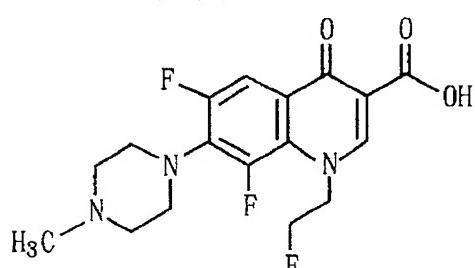
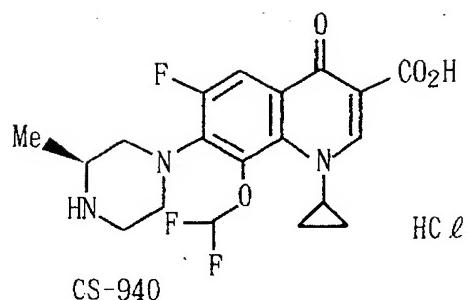
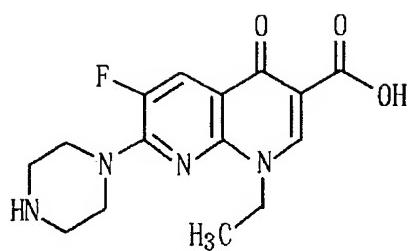
前記の一般式（1）～（4）で表されるピリドンカルボン酸化合物およびその塩は、特開昭53-141286号公報、特開昭55-31042号公報、特開昭57-46986号公報、特開昭57-77683号公報、特開昭60-36482号公報、特開昭60-64979号公報、特開昭60-228479号公報、特開昭62-252772号公報、特開昭62-252790号公報、特開昭62-277362号公報、特開平1-230558号公報、特開平1-258666号公報、特開平1-294680号公報、特開平2-28178号公報、特開平2-124873号公報、特開平2-231475号公報、特開平5-271229号公報、特開平7-309864号公報、特開平8-41050号公報、WO 91/02526号公報、WO 94/14794号公報、WO 94/15933号公報、WO 95/5373号公報、WO 96/37475号公報、WO 96/39407号公報、WO 97/29102号公報、WO 97/19072号公報、WO 97/40037号公報、WO 98/02431号公報、WO 98/13370号公報、WO 98/18783号公報、WO 98/24781号公報、WO 98/52939号公報、WO 98/54169号公報およびWO 98/58923号公報等に記載され、これら公開公報には製造方法も記載されている。また、一般式（5）で表される化合物およびその塩は、特開昭50-46688号公報、特開昭58-10583号公報、特開昭59-27895号公報、特開平6-41139号公報等に記載の方法により製造することができる。

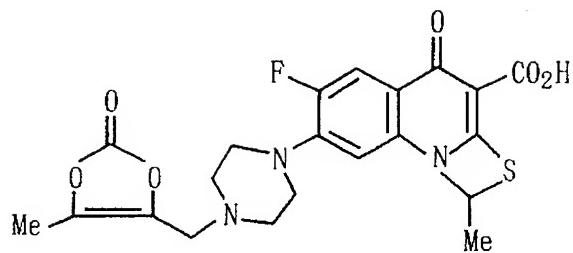
上記一般式（1）～（5）で表される化合物は、不斉炭素を有する場合があり、光学異性体またはジアステレオ異性体が存在する場合もあるが、純粋な形態のこれらの異性体、これら異性体の任意の混合物、ラセミ体などはいずれも本発明に含まれる。また、上記一般式（1）～（5）で表される化合物またはそらの塩は、水和物、溶媒和物として存在する場合もあるが、これらも本発明に含まれる。

本発明において、不快味を呈する薬物としては、マスキング効果の点でワックス状物質に難溶性であるのが好ましく、さらに水溶性でワックス状物質に難溶性であるのがより好ましい。

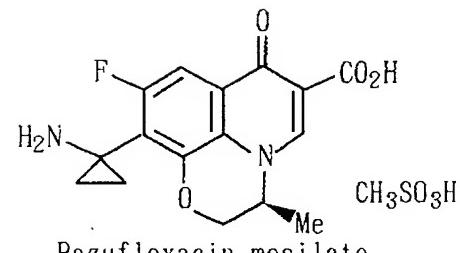
また、上記一般式（1）～（4）で表される化合物またはその塩のうちの好ましい例としては、下記の化合物またはその塩が挙げられる。



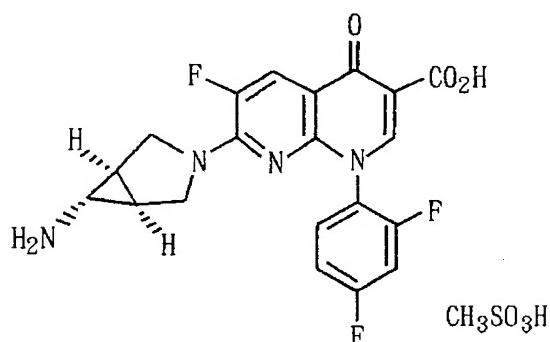




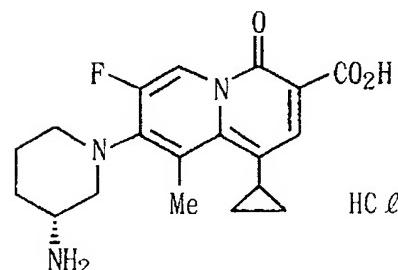
Prulifloxacin  
ブルリフロキサシン



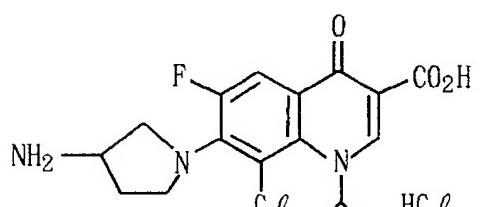
Pazufloxacin mesilate  
メシル酸パズフロキサシン



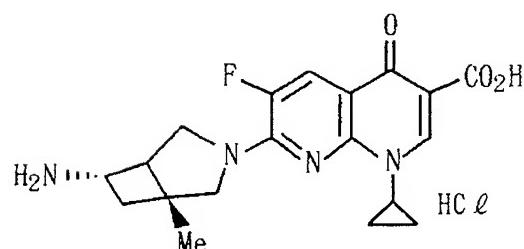
Trovafloxacin mesilate  
メシル酸トロバフロキサシン



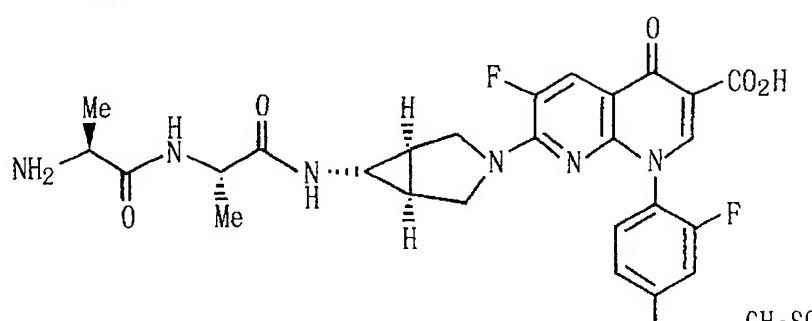
A-99058.L



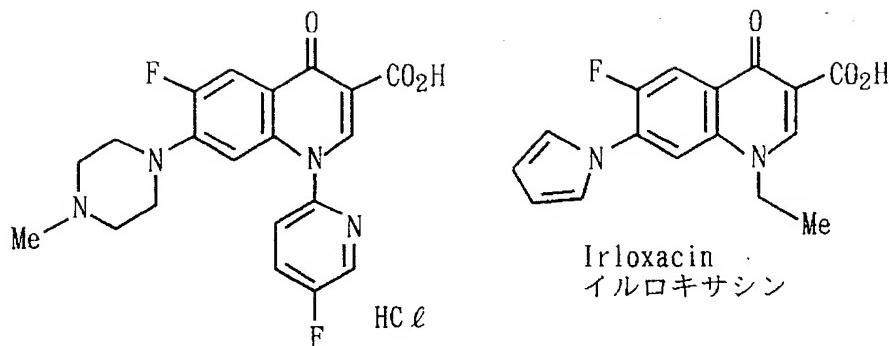
Clinafloxacin hydrochloride  
塩酸クリナフロキサシン



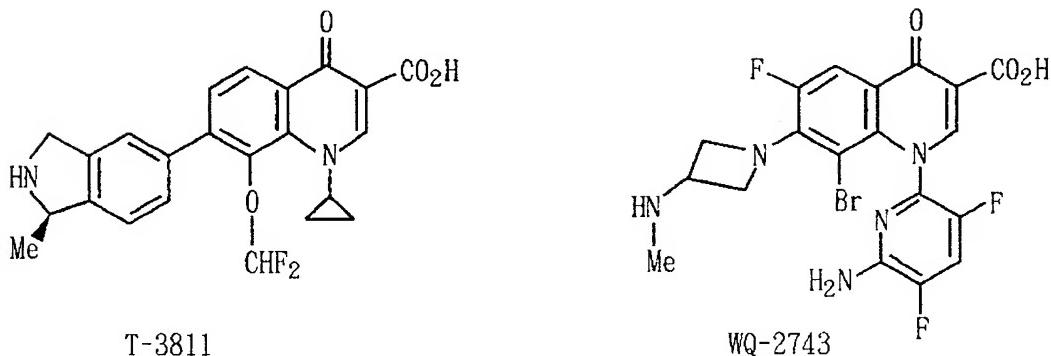
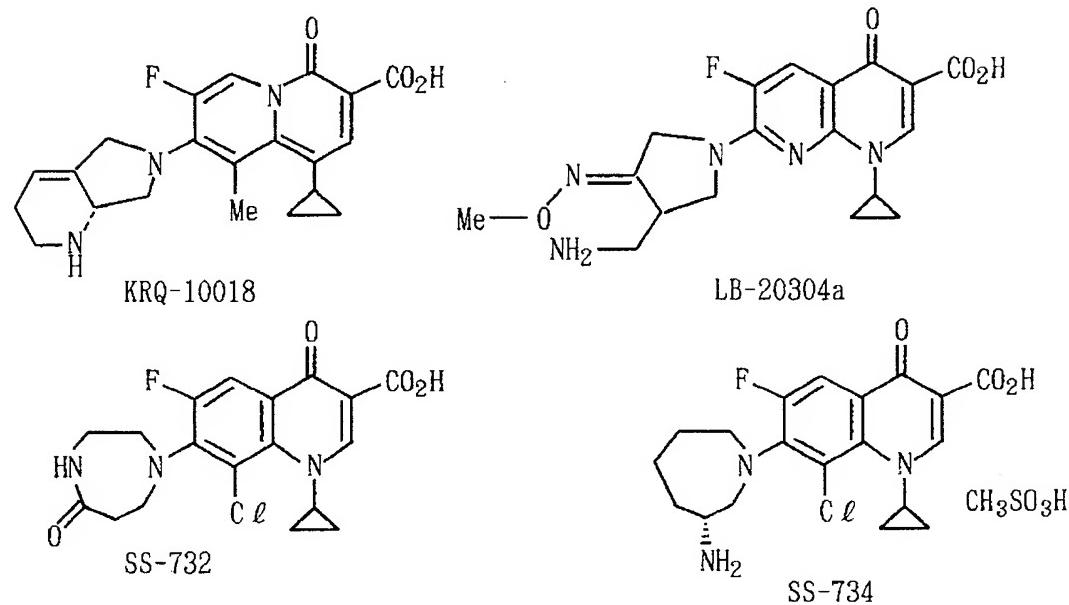
Ecenofloxacin  
エセノフロキサシン

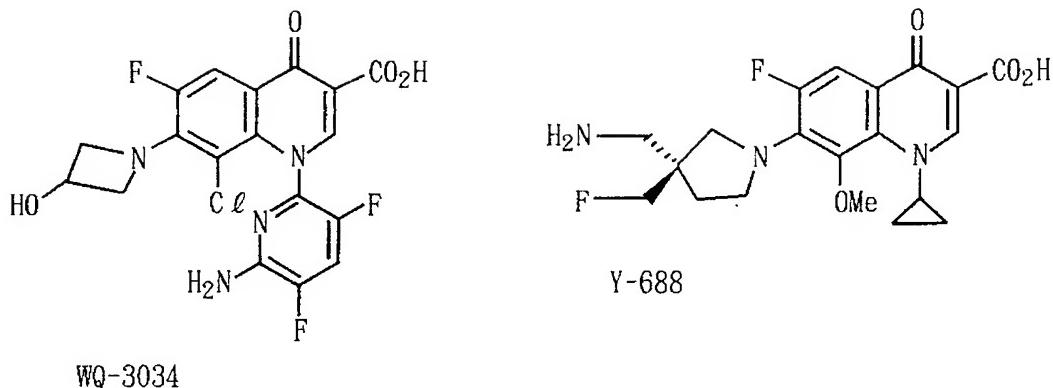


Alatrofloxacin mesilate  
メシル酸アラトフロキサシン



Fandofloxacin hydrochloride  
塩酸ファンドロキサシン





また、上記一般式（5）で表される化合物またはその塩のうち、好ましい例としては、下記のものが挙げられる。

2-ヒドロキシ-5-（ $\alpha$ -シクロプロピルカルボニル-2-クロロベンジル）-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ [3, 2-c] ピリジン、

2-ヒドロキシ-5-（ $\alpha$ -プロピオニル-2-フルオロベンジル）-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ [3, 2-c] ピリジン、

2-ヒドロキシ-5-（ $\alpha$ -シクロプロピルカルボニル-2-フルオロベンジル）-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ [3, 2-c] ピリジン、

2-アセトキシ-5-（ $\alpha$ -シクロプロピルカルボニル-2-フルオロベンジル）-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ [3, 2-c] ピリジン、

2-プロピオニルオキシ-5-（ $\alpha$ -シクロプロピルカルボニル-2-フルオロベンジル）-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ [3, 2-c] ピリジン、

2-ブチリルオキシ-5-（ $\alpha$ -シクロプロピルカルボニル-2-フルオロベンジル）-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ [3, 2-c] ピリジン、

2-ピバロイルオキシ-5-（ $\alpha$ -シクロプロピルカルボニル-2-フルオロベンジル）-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ [3, 2-c] ピリジン、

2-バレリルオキシ-5-（ $\alpha$ -シクロプロピルカルボニル-2-フルオロベンジル）-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ [3, 2-c] ピリジン、

2-ヘキサノイルオキシ-5-( $\alpha$ -シクロプロピルカルボニル-2-フルオロベンジル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[3, 2-c]ピリジン、  
2-t-ブトキシカルボニルオキシ-5-( $\alpha$ -シクロプロピルカルボニル-2-フルオロベンジル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[3, 2-c]ピリジン、

2-ピバロイルオキシメトキシ-5-( $\alpha$ -シクロプロピルカルボニル-2-フルオロベンジル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[3, 2-c]ピリジン、

5-( $\alpha$ -シクロプロピルカルボニル-2-クロロベンジル)-2-オキソ-2, 4, 5, 6, 7-a-ヘキサヒドロチエノ[3, 2-c]ピリジン、

5-( $\alpha$ -プロピオニル-2-フルオロベンジル)-2-オキソ-2, 4, 5, 6, 7-a-ヘキサヒドロチエノ[3, 2-c]ピリジン、

5-( $\alpha$ -シクロプロピルカルボニル-2-フルオロベンジル)-2-オキソ-2, 4, 5, 6, 7-a-ヘキサヒドロチエノ[3, 2-c]ピリジン、

2-アセトキシ-5-( $\alpha$ -シクロプロピルカルボニル-2-クロロベンジル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[3, 2-c]ピリジン、

2-ヒドロキシ-5-( $\alpha$ -2-フルオロシクロプロピルカルボニル-2-フルオロベンジル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[3, 2-c]ピリジン、

5-( $\alpha$ -2-フルオロシクロプロピルカルボニル-2-フルオロベンジル)-2-オキソ-2, 4, 5, 6, 7-a-ヘキサヒドロチエノ[3, 2-c]ピリジン、

2-アセトキシ-5-( $\alpha$ -2-フルオロシクロプロピルカルボニル-2-フルオロベンジル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[3, 2-c]ピリジン、

5-( $\alpha$ -メトキシカルボニル-2-クロロベンジル)-2-オキソ-2, 4,

5, 6, 7, 7a-ヘキサヒドロチエノ [3, 2-c] ピリジン、  
2-アセトキシ-5-( $\alpha$ -メトキシカルボニル-2-クロロベンジル)-4,  
5, 6, 7-テトラヒドロチエノ [3, 2-c] ピリジン、  
5-( $\alpha$ -メトキシカルボニル-2-フルオロベンジル)-2-オキソ-2,  
4, 5, 6, 7a-ヘキサヒドロチエノ [3, 2-c] ピリジン、  
2-アセトキシ-5-( $\alpha$ -メトキシカルボニル-2-フルオロベンジル)-  
4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ [3, 2-c] ピリジン、  
5-(2-クロロベンジル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ [3, 2-  
c] ピリジン(一般名:チクロピジン、塩酸チクロピジンとして入手可能)、  
5-( $\alpha$ -メトキシカルボニル-2-クロロベンジル)-4, 5, 6, 7-テ  
トラヒドロチエノ [3, 2-c] ピリジン(一般名:クロピドグレル、硫酸クロ  
ピドグレルとして入手可能)、  
5-( $\alpha$ -メトキシカルボニル-2-フルオロベンジル)-4, 5, 6, 7-  
テトラヒドロチエノ [3, 2-c] ピリジン、  
5-( $\alpha$ -シクロプロピルカルボニル-2-クロロベンジル)-4, 5, 6,  
7-テトラヒドロチエノ [3, 2-c] ピリジン、  
5-( $\alpha$ -シクロプロピルカルボニル-2-フルオロベンジル)-4, 5, 6,  
7-テトラヒドロチエノ [3, 2-c] ピリジン、  
5-( $\alpha$ -プロピオニル-2-クロロベンジル)-4, 5, 6, 7-テトラヒ  
ドロチエノ [3, 2-c] ピリジンおよび  
5-( $\alpha$ -プロピオニル-2-フルオロベンジル)-4, 5, 6, 7-テトラ  
ヒドロチエノ [3, 2-c] ピリジン並びにそられの塩。

本発明において、不快味を呈する薬物としては、中でもオフロキサシン、レボ  
フロキサシン、シタフロキサシンハイドレート、塩酸セトラキサート、ネフィラ  
セタム、塩酸チクロピジンおよび硫酸クロピドグレルが好ましい。

本発明におけるワックス状物質(具体的には、融点40~150°C)の例とし

ては、例えば、油脂として、硬化ヒマシ油、硬化大豆油、硬化ナタネ油、硬化綿実油等の各種硬化油、カルナウバロウ、サラシミツロウ、牛脂等の植物性または動物性油脂；アルコールおよび多価アルコールとして、ステアリルアルコール、セタノール等の高級アルコール、マクロゴール4000、マクロゴール6000等のポリエチレングリコール；脂肪酸およびその誘導体として、ステアリン酸、パルミチン酸等の高級脂肪酸、モノ脂肪酸グリセリン、トリ脂肪酸グリセリン等のグリセリン脂肪酸エステルおよびショ糖脂肪酸エステル；またはそれらの2種以上の混合物が挙げられる。このうち、硬化油、脂肪酸、脂肪酸の誘導体が好ましく、硬化油、高級脂肪酸、脂肪酸エステルがさらに好ましく、硬化油、モノ脂肪酸グリセリン、トリ脂肪酸グリセリン、ステアリン酸が特に好ましい。また、薬物の不快味のマスキング効果の点から、ワックス状物質の融点は、薬物の融点よりも低いものが好ましい。

本発明における糖アルコールとしては、溶解熱が小さいものが好ましく、例えば、エリスリトール、キシリトール、ソルビトール、マルチトールまたはそれらの2種以上の混合物が好ましい。服用感の点から、溶解熱-30cal/g以下の糖アルコールが好ましく、エリスリトール、キシリトールが特に好ましい。

本発明において、不快味を呈する薬物とワックス状物質の重量比は、不快味のマスキング効果および溶出性のバランスの点から、1:1~1:5が好ましく、より好ましくは1:2~1:3の範囲である。さらに、糖アルコールの配合量は不快味のマスキング効果、溶出性および服用感の観点から、粒状組成物中10重量%以上が好ましく、10~99.9重量%がより好ましく、20~80重量%がさらに好ましく、30~70重量%が特に好ましい。

本発明の粒状医薬組成物は、ワックス状物質を加温融解し、不快味を呈する薬物を分散または溶解後、分散液または溶液を用いて一次造粒して得られる造粒物と糖アルコールとを混合または二次造粒することにより製造される。

ここで、一次造粒手段としては、噴霧造粒、溶融造粒および分散液または溶液

を冷却固化後粉碎してもよいが、噴霧造粒が好ましい。中でも、スプレーチリング法、スプレードライ法は、造粒物を舌の上にのせてもザラツキ等の異物感を感じない程度の粒子径をもつ微粒子に容易にできるため好ましい。粒子径としては、 $50 \sim 200 \mu\text{m}$ 、特に $80 \sim 120 \mu\text{m}$ が好ましい。

ここで、一次造粒手段として噴霧造粒を採用した場合には、スプレーチリング工程での製造機内壁への付着軽減の目的で界面活性剤を少量添加してもよい。界面活性剤の添加量は、一次造粒物に対して $0.5 \sim 5$ 重量%、特に $1 \sim 4$ 重量%程度とするのが好ましい。

一次造粒により得られた粒状物と糖アルコールとを二次造粒する手段としては、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン等の結合剤溶液を用いた湿式流動層造粒法、ポリエチレングリコール、モノステアリン酸グリセリン等の低融点物質を結合剤とする溶融造粒法を挙げることができる。

本発明の粒状医薬組成物は、一次造粒により得られた粒状物と糖アルコールとを二次造粒する方法により得られるものが好ましい。すなわち、口中では二次造粒に用いられた糖アルコールが唾液により $10$ 秒程度で溶解するため、一次造粒により得られた、薬物が分散されたワックス状物質粒子のみが残存するが、ワックス状物質粒子は微小な球体であるため異物感を感じない。さらに、薬物はワックス状物質中に均一に分散されて、粒子を形成しており、口中での溶解は極めて少ないため薬物の有する不快味は良好にマスキングされる。また、糖アルコール、とりわけエリスリトール、キシリトールは口に含むと甘味があり、清涼感があるため薬物の不快味のマスキングに寄与する。ワックス状物質粒子は嚥下されたのち、消化管内で薬物を放出し、放出された薬物は生体内に吸収される。

本発明の粒状医薬組成物は、そのままたたは必要に応じて他の添加剤を配合して、散剤、顆粒剤、ドライシロップ剤、錠剤、カプセル剤等の経口用医薬製剤とすることができます。中でも散剤、顆粒剤、ドライシロップ剤が好ましい。

ここで用いられる他の添加剤としては、ポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコール、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、メチルセルロース、ポリエチレングリコール、モノステアリン酸グリセリン等の結合剤；アスパルテーム、サッカリンナトリウム、サッカリン、ソーマチン、ステビア等の甘味剤；dl-メントール、1-メントール等の香料；軽質無水ケイ酸、メタケイ酸アルミニン酸マグネシウム、タルク、合成ケイ酸アルミニウム、エチルセルロース等の流動化剤；クロスカルメロースナトリウム、デンプングルコール酸ナトリウム、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース等の崩壊剤；クエン酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム等のpH調整剤等が挙げられる。ここで、添加物中には水溶性高分子が含まれるが、本発明においては製剤中0.1～5重量%、特に1～4重量%と少量であるのが好ましい。

### 実施例

次に、実施例を挙げて本発明をさらに詳しく説明するが、本発明はこれに限られるものではない。

#### 実施例 1

モノステアリン酸グリセリン200重量部を約90℃で融解させ、レボフロキサン100重量部を均一に分散した。この分散液をスプレードライヤーを用いて噴霧冷却し微小な造粒物を得た。この造粒物300重量部にエリスリトール630重量部を加え、流動層造粒機を用いて混合後、ポリビニルアルコールとして10重量部相当量の10W/V%のポリビニルアルコール水溶液を噴霧し、流動造粒した。噴霧終了後、引き続き流動層造粒機内で乾燥を行い造粒物を得た。この造粒物を30号篩（目開き500μm）を用いて篩過し散剤を得た。

#### 実施例 2

モノステアリン酸グリセリン197重量部を約90℃で融解させ、その中にポリオキシエチレン(20)ソルビタンモノオレート(ポリソルベート80)を3

重量部混合した。さらに、この混合液にレボフロキサシン 100 重量部を均一に分散した。この分散液をスプレードライヤーを用いて噴霧冷却し微小な造粒物を得た。この造粒物 300 重量部にエリスリトール 630 重量部を加え、流動層造粒機を用いて混合後、ポリビニルアルコールとして 20 重量部相当量の 10 W/V % のポリビニルアルコール水溶液を噴霧し、流動造粒した。噴霧終了後、引き続き流動層造粒機内で乾燥を行い造粒物を得た。この造粒物を 30 号篩（目開き 500 μm）を用いて篩過し散剤を得た。

実施例 1 および 2 と同様にして、薬物としてオフロキサシン、シタフロキサシンハイドレート、塩酸セトラキサートまたはネフィラセタムを用いた散剤をそれぞれ製造した。

#### 試験例 1 (不快味マスキング性評価：官能試験 1)

実施例 1 で得られた散剤 940 mg、実施例 2 で得られた散剤 950 mg につき官能試験を行った。レボフロキサシンとして 100 mg 相当量の散剤を実際に口に含み味および服用感を評価した。いずれの散剤も薬物のもつ極めて強い不快味が 30 秒以上マスキングされることを確認した。また、服用後、10 秒経過時には口中での異物感は感じられなかった。

#### 試験例 2 (不快味マスキング性評価：溶出試験 1)

実施例 1 で得られた散剤 940 mg、実施例 2 で得られた散剤 950 mg につき不快味マスキング試験を行った。不快味マスキング試験は溶出試験装置を用い、試験液には精製水 500 mL を用い、試験液温度 37 °C、パドル法、回転数 100 rpm で実施した。対照として薬物単独を用いた。結果(溶出率 (%)) を表 1 に示す。散剤からの薬物の初期の溶出は薬物単独に比較して顕著に抑制された。

表 1

## 溶出試験結果

時間 (秒)	10	20	30	60
薬物単独	58	83	93	103
実施例 1	2	6	12	29
実施例 2	5	12	19	40

## 試験例 3 (経管投与適性評価 1)

実施例 1 および実施例 2 で得られた散剤につき経管投与適性を評価した。それぞれ 950 mg を精製水 20 mL に分散させた。この分散液をディスポーザブルシリングに移し、経腸栄養補給用チューブ（日本シャーウッド製「アーガイル」ニューエンテラルフィーディングチューブ、内径 1.0 mm）を接続した。シリングより分散液を押し出し、シリング先端およびチューブ先端への詰まりを評価した。その結果を表 2 に示す。

表 2

## 経管投与適性評価結果

結 果	
実施例 1	シリング先端およびチューブ先端への詰まりは全く認められなかった
実施例 2	シリング先端およびチューブ先端への詰まりは全く認められなかった

実施例 1 および実施例 2 で得た散剤では詰まりは生じず円滑な投与が可能であることを確認した。

## 試験例 4 (溶出試験 1)

実施例 1 で得られた散剤 940 mg、実施例 2 で得られた散剤 950 mg につき溶出試験を行った。溶出試験は溶出試験装置を用い、試験液には第 13 改正日本

薬局方崩壊試験第1液900mLを用い、試験液温度37°C、パドル法、回転数50rpmで実施した。その結果、表3に示すように、これらの散剤は、良好な溶出性を示すことを確認した。

表3

## 溶出試験結果

(平均溶出率(%) )

時 間	5分後	10分後	20分後	30分後	45分後	60分後
実施例1	100	100	100	100	100	100
実施例2	98	98	98	98	98	98

## 実施例3

トリ脂肪酸グリセリン216重量部を約80°Cで溶融させ、その中にポリソルベート80を11.2重量部混合した。さらに、この混合液に硫酸クロピドグレル97.8重量部を均一に分散した。この分散液をスプレードライヤーを用いて噴霧冷却し、微小な造粒物を得た。この造粒物325重量部にエリスリトール169重量部およびアスパルテーム5重量部を添加して散剤を得た。

## 実施例4

トリ脂肪酸グリセリン216重量部を約80°Cで溶融させ、その中にポリソルベート80を11.2重量部混合した。さらに、この混合液に硫酸クロピドグレル97.8重量部を均一に分散した。この分散液をスプレードライヤーを用いて噴霧冷却し、微小な造粒物を得た。造粒物325重量部にエリスリトール169重量部を加え、流動層造粒機を用いて混合後、ポリビニルアルコールとして20重量部相当量の10W/V%のポリビニルアルコール水溶液を噴霧し、流動造粒した。噴霧終了後、引き続き流動層造粒機内で乾燥を行い造粒物を得た。この造粒物514重量部とアスパルテーム5重量部を混合し散剤を得た。

## 実施例5

トリ脂肪酸グリセリン 216 重量部をジクロロメタンに溶解した。さらに、この液に硫酸クロピドグレル 97.8 重量部およびエチルセルロース 32.6 重量部を均一に分散した。この分散液をスプレードライヤーを用いて噴霧冷却し、微小な造粒物を得た。この造粒物 346.4 重量部にエリスリトール 147.6 重量部およびアスパルテーム 5 重量部を添加して散剤を得た。

#### 実施例 6

トリ脂肪酸グリセリン 216 重量部をジクロロメタンに溶解した。さらに、この液に硫酸クロピドグレル 97.8 重量部およびエチルセルロース 32.6 重量部を均一に分散した。この分散液をスプレードライヤーを用いて噴霧冷却し、微小な造粒物を得た。この造粒物 346.4 重量部にエリスリトール 147.6 重量部を加え、流動層造粒機を用いて混合後、ポリビニルアルコールとして 20 重量部相当量の 10W/V% のポリビニルアルコール水溶液を噴霧し、流動造粒した。噴霧終了後、引き続き流動層造粒機内で乾燥を行い造粒物を得た。この造粒物 514 重量部とアスパルテーム 5 重量部を混合し散剤を得た。

#### 対照例 1

トリ脂肪酸グリセリン 135 重量部を約 80°C で溶融させ、その中にポリソルベート 80 を 7 重量部混合した。さらに、この混合液に硫酸クロピドグレル 61 重量部を均一に分散した。この分散液をスプレードライヤーを用いて噴霧冷却し、微小な造粒物を得た。この造粒物 346.4 重量部に乳糖 147.6 重量部およびアスパルテーム 5 重量部を添加して散剤を得た。

#### 試験例 5 (不快味マスキング性評価：官能試験 2)

実施例 3～6 で得られた散剤 500 mg につき官能試験を行った。硫酸クロピドグレルとして 100 mg 相当量の散剤を実際に口に含み、味および服用感を評価した。いずれの散剤も薬物のもつ極めて強い不快味が 30 秒以上マスキングされることを確認した。また、服用後、10 秒経過時には口中での異物感は感じられなかった。

### 試験例 6 (不快味マスキング性評価：溶出試験 2)

実施例 3～6 で得られた散剤 500 mg につき不快味マスキング試験を行った。不快味マスキング試験は溶出試験装置を用い、試験液には精製水 300 mL を用い、試験液温度 37 °C、パドル法、回転数 100 rpm で実施した。その結果、いずれの実施例についても、散剤からの薬物の初期の溶出は薬物単独に比較して顕著に抑制されることを確認した。

### 試験例 7 (経管投与適性評価 2)

対照例 1 および実施例 5 で得られた散剤につき経管投与適性を評価した。それぞれ 500 mg を精製水に 20 mL に分散させた。この分散液をディスポーザブルシリンジに移し、経腸栄養補給用チューブ（日本シャーウッド製「アガイル」ニューエンテラルフィーディングチューブ、内径 1.0 mm）を接続した。シリンジから分散液を注入し、シリンジ先端およびチューブ先端への詰まりを評価した。その結果を表 4 に示す。

表 4

#### 経管投与適性評価結果

	結 果
対照例 1	押し出し直後よりチューブ先端部に製剤が詰まり分散液はほとんど押し出せなかった。
実施例 5	シリンジ先端およびチューブ先端への散剤の詰まりは全く認められなかった。

対照例 1 で得た散剤については、投与が困難であり経管投与適性が確認できなかった。これに対し、実施例 5 で得た散剤では詰まりは生じず、円滑な投与が可能であることを確認した。

### 試験例 8 (溶出試験 2)

実施例 3 で得られた散剤 326.5 mg につき溶出試験を行った。溶出試験は溶出試験装置を用い、試験液にはラウリル硫酸ナトリウムを 1 % 添加した第 13 改正日本薬局方崩壊試験第 1 液 900 mL を用い、試験液温度 37 °C、パドル法、

回転数 50 r p mで実施した。その結果、表 5 に示すように、実施例 3 について、良好な溶出性を示すことを確認した。

表 5

## 溶出試験結果

時間	10 分後	15 分後	20 分後	30 分後	45 分後	60 分後
平均溶出率	75.7%	83.4%	88.5%	94.0%	99.7%	100.9%

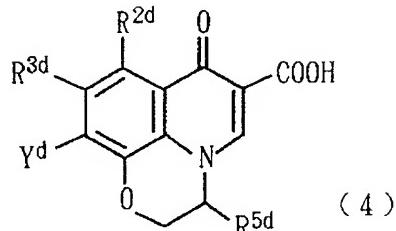
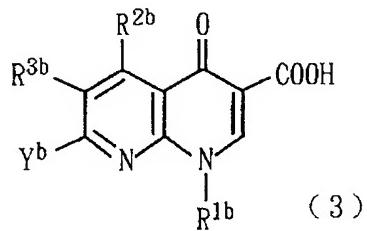
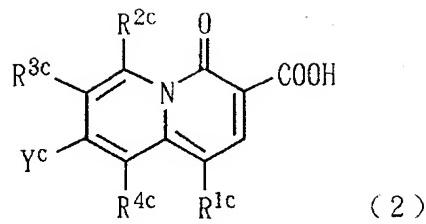
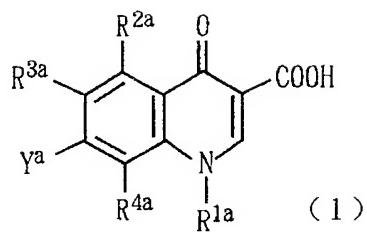
## 産業上の利用可能性

本発明によれば、薬物のもつ不快味のマスキング性に優れ、服用感が良好であって、高齢者、小児、嚥下困難な患者にとっても容易に服用できる医薬製剤が得られる。この製剤は、経管投与にも適する。

## 請求の範囲

1. 不快味を呈する薬物、ワックス状物質および糖アルコールを含有する粒状医薬組成物。
2. 不快味を呈する薬物およびワックス状物質を含有する粒状物と糖アルコールとを含有するものである請求項 1 記載の粒状医薬組成物。
3. 不快味を呈する薬物が、ワックス状物質に難溶性の薬物である請求項 1 または 2 記載の粒状医薬組成物。
4. 不快味を呈する薬物が、水溶性でワックス状物質に難溶性の薬物である請求項 1 または 2 記載の粒状医薬組成物。
5. ワックス状物質が、融点 40 ~ 150 °C のワックス状物質である請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項記載の粒状医薬組成物。
6. ワックス状物質が、硬化油、植物性または動物性油脂、高級アルコール、ポリエチレングリコール、高級脂肪酸、グリセリン脂肪酸エステルおよびショ糖脂肪酸エステルから選ばれる 1 種または 2 種以上である請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項記載の粒状医薬組成物。
7. 糖アルコールが、エリスリトール、キシリトール、ソルビトールおよびマルチトールから選ばれる 1 種または 2 種以上である請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項記載の粒状医薬組成物。
8. 糖アルコールが、溶解熱 - 30 cal/g 以下の糖アルコールである請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項記載の粒状医薬組成物。
9. 糖アルコールが、エリスリトールおよび/またはキシリトールである請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 項記載の粒状医薬組成物。
10. 不快味を呈する薬物が、塩酸セトラキサート、エカバピド、ネフィラセタム、塩酸タランピシリン、塩酸インデノロール、塩酸ヒドララジン、塩酸クロルプロマジン、塩酸チアラミド、塩化ベルベリン、ジキトキシン、スルピリン、塩酸ア

ゼラスチン、塩酸エチレフリン、塩酸ジルチアゼム、塩酸プロプラノロール、クロラムフェニコール、アミノフィリン、エリスロマイシン、クラリスロマイシン、フェノバルビタール、パントテン酸カルシウム、塩酸インデロキサジン、塩酸アミノグアニジン、塩酸ビフェメラン、 $7\beta - [2 - (2 - \text{アミノチアゾール}-4 - \text{イル}) - 2 - (\text{Z}) - \text{ハイドロキシイミノアセトアミド}] - 3 - \text{N}$ , N-ジメチルカルバモイルオキシメチル-3-セフェム-カルボン酸 1-(イソプロポキシカルボニルオキシ)エチルエステル 塩酸塩、(E)-3-(2-メトキシ-3, 6-ジメチル-1, 4-ベンゾキノン-5-イル)-2-[5-(3-ピリジル)ペンチル]-2-プロパン酸、アミノフィリン、テオフィリン、ジフェンヒドラミン、メトクロプラミド、フェニルブタゾン、フェノバルビタール、アンピシリン、シメチジン、ファモチジン、ニザチジン、アセトアミノフェン、エピリゾール、ピラジナミド、カフェイン、エチオナミド、カルベジロール、塩酸ラニチジン、塩酸ロキサジンアセタート、塩酸イミプラミン、塩酸エフェドリン、塩酸ジフェンヒドラミン、塩酸ドネペジル、塩酸テトラサイクリン、塩酸ドキサイクリン、塩酸ナファゾリン、塩酸ノスカピン、塩酸パパベリン、臭化水素酸デキストロメトルファン、臭化チメピジウム、マレイン酸クロルフェニラミン、酒石酸アリメマジン、塩酸ピルジカイニド、N-メチルスコポラミンメチル硫酸塩、マレイン酸シネパジド、塩酸アルギニン、塩酸ヒスチジン、塩酸リジン、酢酸リジン、硫酸クロピドグレル、生薬あるいは生薬の抽出物および次の一般式  
(1) ~ (4)



(式中、R<sup>1a</sup>、R<sup>1b</sup>およびR<sup>1c</sup>はそれぞれ独立して、置換基を有することもあるC<sub>1</sub>—C<sub>6</sub>の直鎖状もしくは分枝状のアルキル基、置換基を有することもあるC<sub>3</sub>—C<sub>6</sub>の環状アルキル基、置換基を有することもあるアリール基または置換基を有することもあるヘテロアリール基を意味する。

R<sup>2a</sup>、R<sup>2b</sup>、R<sup>2c</sup>およびR<sup>2d</sup>はそれぞれ独立して、水素原子、置換基を有することもあるC<sub>1</sub>—C<sub>6</sub>の直鎖状もしくは分枝状のアルキル基またはアミノ基を意味する。

R<sup>3a</sup>、R<sup>3b</sup>、R<sup>3c</sup>およびR<sup>3d</sup>はそれぞれ独立して、水素原子またはハロゲン原子を意味する。

R<sup>4a</sup>またはR<sup>4c</sup>は、水素原子、ハロゲン原子、置換基を有することもあるC<sub>1</sub>—C<sub>6</sub>の直鎖状もしくは分枝状のアルキル基または置換基を有することもあるC<sub>1</sub>—C<sub>6</sub>の直鎖状もしくは分枝状のアルコキシリル基を意味する。

R<sup>5d</sup>は、水素原子または置換基を有することもあるC<sub>1</sub>—C<sub>6</sub>の直鎖状もしくは分枝状のアルキル基を意味する。

Y<sup>a</sup>、Y<sup>b</sup>、Y<sup>c</sup>およびY<sup>d</sup>はそれぞれ独立して含窒素基を意味する。)で表されるピリドンカルボン酸化合物またはその塩から選ばれる薬物である請求項1～9のいずれか1項記載の粒状医薬組成物。

11. 不快味を呈する薬物が、オフロキサシンである請求項 1～9 のいずれか 1 項記載の粒状医薬組成物。
12. 不快味を呈する薬物が、レボフロキサシンである請求項 1～9 のいずれか 1 項記載の粒状医薬組成物。
13. 不快味を呈する薬物が、硫酸クロピドグレルである請求項 1～9 のいずれか 1 項記載の粒状医薬組成物。
14. 不快味を呈する薬物とワックス状物質の配合重量比が、1：1～1：5 であり、糖アルコールの含量が組成物中 10 重量%以上である請求項 1～13 のいずれか 1 項記載の粒状医薬組成物。
15. ワックス状物質を加温融解し、不快味を呈する薬物を分散または溶解後、該液を用いて一次造粒して得られる造粒物と糖アルコールとを混合または二次造粒することにより得られる請求項 1～14 のいずれか 1 項記載の粒状医薬組成物。
16. 一次造粒が、噴霧造粒である請求項 15 記載の粒状医薬組成物。
17. 一次造粒物の粒子径が 50～200  $\mu\text{m}$  である請求項 15 または 16 記載の粒状医薬組成物。
18. ワックス状物質を加温融解し、不快味を呈する薬物を分散または溶解後、該液を用いて一次造粒して得られる造粒物と糖アルコールとを混合または二次造粒することを特徴とする粒状医薬組成物の製造法。
19. 請求項 1～17 のいずれか 1 項記載の粒状医薬組成物を含有することを特徴とする経口用医薬製剤。
20. 効形が散剤または顆粒剤である請求項 19 記載の経口用医薬製剤。

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/01606

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**

Int.Cl<sup>7</sup> A61K47/10, 47/30, 47/44, 9/14, 31/7048, 31/554, 31/5415, 31/704, 31/52, 31/522, 31/4402, 31/426, 31/5383, 31/4365

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

**B. FIELDS SEARCHED**

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl<sup>7</sup> A61K47/10, 47/30, 47/44, 9/14, 31/7048, 31/554, 31/5415, 31/704, 31/52, 31/522, 31/4402, 31/426, 31/5383, 31/4365

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO, 93/17667, A1 (TAISHO PHARMACEUTICAL CO., LTD.), 16 September, 1993 (16.09.93), CLAIMS, EXAMPLE & JP, 6-116138, A	1-20
X	EP, 0826376, A1 (TAISHO PHARMACEUTICAL CO., LTD.), 04 March, 1998 (04.03.98), EXAMPLE & WO, 96/34628, A1	1-20
X	JP, 11-35486, A (LION CORPORATION), 09 February, 1999 (09.02.99), example (Family: none)	1-14, 19, 20
X	JP, 7-285838, A (LION CORPORATION), 31 October, 1995 (31.10.95), example (Family: none)	1-14, 19, 20

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family
---	--

Date of the actual completion of the international search  
07 June, 2000 (07.06.00)

Date of mailing of the international search report  
20 June, 2000 (20.06.00)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

## A. 発明の属する分野の分類(国際特許分類(IPC))

I n t . C l : A61K47/10, 47/30, 47/44, 9/14, 31/7048, 31/554, 31/5415, 31/704, 31/52, 31/522,  
31/4402, 31/426, 31/5383, 31/4365

## B. 調査を行った分野

## 調査を行った最小限資料(国際特許分類(IPC))

I n t . C l : A61K47/10, 47/30, 47/44, 9/14, 31/7048, 31/554, 31/5415, 31/704, 31/52, 31/522,  
31/4402, 31/426, 31/5383, 31/4365

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース(データベースの名称、調査に使用した用語)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	WO, 93/17667, A1 (TAISHO PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 16. 9月. 1993 (16. 09. 93) CLAIMS, EXAMPLE & JP, 6-116138, A	1-20
X	E P, 0826376, A1 (TAISHO PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 4. 3月. 1998 (04. 03. 98) EXAMPLE & WO, 96/34628, A1	1-20

 C欄の続きにも文献が列挙されている。 パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献(理由を付す)

「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

## の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日 07.06.00	国際調査報告の発送日 20.06.00
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/JP) 郵便番号 100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官(権限のある職員) 森井 隆信  電話番号 03-3581-1101 内線 6460 4C 9841

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	J P, 11-35486, A (ライオン株式会社) 9. 2月. 1999 (09. 02. 99) 実施例 (ファミリーなし)	1-14, 19, 20
X	J P, 7-285838, A (ライオン株式会社) 31. 10月. 1995 (31. 10. 95) 実施例 (ファミリーなし)	1-14, 19, 20